

Hereditær spastisk paraparese og ataksi ved Ullevål universitetssykehus

Stud med Lars Joakim Fleischer
Stud med Øyvind Aa
Veileder Chantal ME Tallaksen
Nevrologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

BAKGRUNN:

Hereditær spastisk paraparese og ataksi er sjeldne degenerative tilstander med en prevalens på 2-10/100 000 i verdenslitteraturen. Gruppen er klinisk og genetisk heterogene, og den geografiske forekomsten varierer.

MÅL OG HYPOTESER :

Identifisere pasienter med hereditær spastisk paraparese (HSP) eller hereditær cerebellær ataksi (HA) blant pasienter utredet ved Ullevål sykehus etter innføringen av ICD-10 i 1998. Hovedhensikten med studien er å se om journalgranskning er en hensiktsmessig metode for å identifisere pasientene og antyde prevalensen av disse sykdommene i Ullevåls region.

Vi hadde to hypoteser:

1. Mange pasienter som har fått diagnosen HSP eller HA, har i realiteten andre sykdommer.
2. Det finnes pasienter med HSP eller HA som ennå ikke har fått riktig diagnose.

DESIGN:

Retrospektiv studie

MATERIAL OG METODE:

Vi gjennomgikk 719 journaler med utvalgte koder fra ICD10. Personer født etter 1987 ble ekskludert. Journaler merket MORS ble inkludert. Vi brukte vel definerte kliniske og anamnesticke inklusjonskriterier ved journalgjennomgang. Der journalopplysningene ikke var tilfredstillende, innkalte vi pasienten til ny undersøkelse. Dataene ble lagret i Microsoft Excel og deretter analysert.

RESULTATER:

Vi fant 20 sikre HSP / HA i vårt materiale. Med dette blir prevalens for HSP på 1.3/100 000 og 1.9/100 000 for HA. 21 forble uavklarte. Inkluderer vi disse, blir prevalensene henholdsvis 1.7/100 000 (HSP) og 4.7/100 000 (HA). Seks pasienter hadde ikke blitt diagnostisert, mens 31 hadde fått en feil HSP/HA kode-diagnose.

KONKLUSJON:

Hypotesene ble bekreftet. Prevalensene vi fant er lavere enn forventet fra andre studier, og mulige årsaker til dette diskuteres. Per i dag er det å lete etter pasienter med HSP og HA med vår metode et tungvint arbeide som heller ikke kan gi noen sikker epidemiologisk prevalens i et område.

BAKGRUNN HEREDITÆR

SPASTISK PARAPARESE

Allerede i 1876 beskrev Seeligmüller en familie med progressiv spastisk svakhet i underekstremitetene, og noen få år senere kom Strumpell og Lorrains beskrivelser av samme sykdom. Likevel har hereditær

spastisk paraparese (HSP) frem til nylig vært et syndrom man har forstått lite av.¹

Observasjon av ulike familier har pågått lenge, og det ble tidlig påvist en axonal degenerasjon i de distale ender av de lange axonene i ryggmargen. Her har kunn-

skapen stoppet opp - inntil de to siste tiårene.¹

For litt over 20 år siden oppdaget Harding at HSP er en gruppe av flere syndromer. Hun karakteriserte disse i ukomplisert og komplisert HSP. For den ukompliserte typen er det bilateral spastisitet og ulik grad av kraftsvekkelse i bena, urgeinkontinens og nedsatt vibrasjonssans som utgjør symptombildet. Den kompliserte typen har andre nevrologiske symptomer i tillegg. Særlig ses amyotrofi, ekstrapyramidale forstyrrelser, perifere nevropatier og ataksi^{1,2}.

Utviklingen av diagnostiske kriterier og muligheten til å studere slektninger med samme genmutasjon med dagens genetiske undersøkelser, har siden satt fart på forståelsen og klassifikasjonen av HSP og dens varianter. Det er funnet stor genetisk heterogenitet. Fellesnevneren for alle de 26 identifiserte genene (vedlegg 1) er at mutasjoner fører til de klassiske symptomene på ren HSP, men debutalder og tilleggssymptomer varierer.¹

Per mars 04 er det funnet 26 ulike loci som er assosiert med HSP. 10 av disse gir et ukomplisert klinisk bilde, 13 et komplisert og 3 kan fremstå både med og uten nevrologiske tilleggssymptomer (vedlegg 1). Ukomplisert og komplisert, alternativt

ren og kompleks, er oppdelingen etter syndromenes klinikk.²

Oppdelingen kan også gjøres etter arvegang.² Av de 26 typene som til nå er beskrevet, nedarves 12 autosomt recessivt, 10 autosomt dominant, SPG17 kan nedarves både recessivt og dominant og 3 er x-bundet (vedlegg 1).

Kun to av de dominant arvelige typene gir et komplisert bilde. Det betyr at det er en overvekt av ukompliserte syndromene blant de dominante formene, da 8 av 10 gir dette. I motsetning til dette er 9 av de 12 recessive formene kompliserte. Genet og proteinet som genet koder for er identifiserte i 13 av de i alt 26 formene (vedlegg 1).

I en spansk befolkning er det estimert en prevalens på 9,6 pr. 100 000. Av disse er det antatt at 70-80% viser en autosomal dominant arvegang.³

På 70-tallet viste Skre i sine kliniske og epidemiologiske studier fra Vest-Norge, en prevalens på 12 og 2/100 000 for henholdsvis de dominante og de recessive formene for HSP.⁴

Man kan altså klassifisere de ulike formene etter arvegang, klinikk og genetikk. Arvegang og klinikk er nevnt ovenfor.

Inndelingen etter locus/gen blir selvfølgelig etter posisjonen på DNA-molekylet, og de ulike locusene har fått navn. SPG1-25, hvorav SPG18 og SPG22 ikke er i bruk enda. I tillegg kommer SAX1, ARSACS og IAHS (vedlegg 1).

Heterogenitet er en viktig del av HSP-gåten, både genetisk med 26 ulike loci og utallige forskjellige mutasjoner i hvert gen, og fenotypisk med forskjellige kliniske bilder for en og samme mutasjon – til og med innen samme familie. Det er i dag ingen forklaring på denne store fenotypiske heterogeniteten. Debutalder, kraftsvekkelsen i bena og funksjonsnivå varierer stort innenfor en familie med samme syndrom. Det er med andre ord vanskelig å gi sikker prognose til de ulike medlemmer i en berørt familie. Selv om en klarer å påvise hvilket gen som er affisert, vil det fortsatt herske stor usikkerhet omkring forløpet av sykdommen hos hver enkelt.^{1,2} Et eksempel er SPG4 med autosomal dominant arvegang. Her forblir 20-25% bærere asymptomatiske.⁵

En nydiagnostisert spastisk paraparese hos en pasient uten familiær historie på liknende sykdom, må utredes grundig klinisk. Uten familiehistorie på HSP, kan man ikke diagnostisere HSP med sikkerhet uten molekulære analyser. Da det ikke finnes kommersielle tester på nåværende

tidspunkt, kan en foreløpig aldri være sikker på at det er en arvelig tilstand ved en slik problemstilling. Man har til nå aldri påvist en neomutasjon som årsak til HSP. Har man ekskludert alle andre nevrologiske sykdommer (hyppigste differensialdiagnose blir multipel sklerose), plasserer en de uten familie historie i en gruppe for isolerte tilfeller der det fortsatt er mulighet for tilstedeværelse av en uidentifisert nonhereditær lidelse. Mulige årsaker til en eventuell sporadisk lidelse, er manglende informasjon om slektninger. De kan ha dødd unge eller være ukjente, eller det kan være feil informasjon om foreldrene (ca 10 % i genetiske undersøkelser). Det er også mulighet for sjeldne, recessive tilstander og for neomutasjoner, men det sistnevnte er som nevnt aldri påvist.

Diagnostikk

Diagnostiske kriterier for HSP

De kliniske funn som må være tilstede for å stille diagnosen ren HSP er:

- 1) Hyperrefleksi i underekstremitetene
- 2) Bilateral plantarinversjon
- 3) Spastisitet i underekstremitetene
- 4) Progresjon

Øvrige funn kan være:

- 1) Nedsatt vibrasjonssans distalt i underekstremitetene

- 2) Pareser
- 3) Forsterkede dype senereflekser i overekstremitetene

Skal diagnosen stilles må man i tillegg ha en familiehistorie med liknende plager.²

Kraftsvekkelsen og spastisiteten varierer fra tilfelle til tilfelle. Kraftsvekkelsen kan mangle helt.²

Det mest fremtredende symptomet på ukomplisert HSP er gangforstyrrelser. Alvorligheten hos de ukompliserte tilfellene varierer veldig, fra de med små forstyrrelser uten funksjonelle konsekvenser, til de med spastisk paraplegi resulterende i rullestolavhengighet. Ofte ser man den typiske spissfotgangen da spastisiteten i bakre leggmuskulatur har skapt en forkortelse av akillessenen. Også bøyde knær og noe varus i kneleddet er vanlige funn. Dette skyldes spastisitet i hamstringen og adduktorene.²

Gangvanskene kan debutere i alle aldre. Tidlig debut innebærer ofte en tregere progresjon. Ved debut etter tenårene ses som regel en raskere utvikling av funksjonssvikten, men det handler om tiår fremfor måneder også for disse.²

Urgeinkontinens er et hyppig ledsagesymptom som ofte forverres i senere faser.²

Symmetri er et viktig funn hos HSP-pasienter. Symptomene utvikler seg oftest samtidig og med samme utbredelse i begge ben. Det er svært uvanlig at et ben er tydelig mer affisert eller veldig tidlig ute i forhold til det andre. Da må en vurdere andre diagnoser.²

En meget lett kognitiv svikt er rapportert hos noen pasienter med den vanligste dominante varianten, SPG4, men hos de andre er denne type symptomer ikke funnet.⁵

Som regel er muskelvolumet bevart, men muskelsvinn er et av symptomene i de kompliserte tilfellene. Det er derfor viktig å vurdere motornevronsykdommer eller perifere nevropatier i tillegg til kompliserte HSP-tilfeller når det er slike funn.²

Nevropatologi

Undersøkelser viser at det er en aksonal degenerasjon i ryggmargen som er maksimal i de terminale delene av de corticospinale banene og i de bakre sensoriske banene. Spinocerebellare baner er mindre affisert. Myelinskadene stemmer overens med primær axonal degenerasjon. Dorsale ganglier, røtter og perifere nerver er normale.²

Prognose

Sykdommen er for de ukompliserte ikke forbundet med forkortet levetid.²

Av årsaker nevnt ovenfor, er det svært vanskelig å gi familiemedlemmer og den syke klare fremtidsutsikter.

BAKGRUNN HEREDITÆRE ATAKSIER

Hereditære ataksier er en sjelden, heterogen sykdomsgruppe. Grunnleggende arbeid av Holmes, Greenfield og Harding, samt stor fremgang på området siste tiår, gjør at man nå kan gi en definitiv diagnose i 60-70% av tilfellene.⁶

I vestlige land forekommer de spino-cerebellære ataksiene samlet med en insidens på 2-5 per 100 000.⁷ Skre gjorde på 70-tallet en undersøkelse i Vest-Norge der prevalensen ble funnet til 6/100 000.⁸ Denne prevalensen inkluderte både dominante og recessive ataksier, samt Friedreich's ataksi, som på denne tiden kun var definert klinisk. Generelt varierer prevalensen mye fra studie til studie.

De spinocerebellære ataksiene ble definert nevropatologisk å inkludere progressiv, symmetrisk degenerasjon av cerebellum eller dens afferenter ikke som følge av

noen åpenbart ervervet årsak (f.eks. alkoholisme, vitaminmangler, infeksjoner, MS, vaskulær sykdom, cancer eller andre immunmedierte prosesser) samt antatt å være genetisk mediert. Klinisk uttrykker de seg ved langsomt progredierende ataksi på grunnlag av cerebellær dysfunksjon (ikke vestibulær eller tap av proprioepsjon) ofte ledsaget av endring i tale og øyemotilitet.⁹

Det viste seg umulig å klassifisere de hereditære ataksiene på basis av kliniske funn alene, da en fenotype kunne assosieres med flere genetisk eller ervervede etiologier og en genotype kunne presentere seg i flere fenotyper.⁹

Etter nedarvingsmønster deler man ataksiene inn i autosomal dominant ataksi (ADCA el. SCA), autosomal recessiv ataksi (eks. Friedreich's ataksi, Ataxia teleangiectasia) og den meget sjeldne X-linkede ataksien. I de sporadiske ataksiene mangler man familiehistorie, og andre nevrologiske sykdommer er utelukket. Dermed blir de en eksklusjonsdiagnose.⁹

Autosomal dominant ataksi:

Tradisjonelt klassifiserte man de autosomale dominante ataksiene i tre ulike *syndromer*, ADCA-I, ADCA-II og ADCA-III, der ADCA-III omfattet de rene cerebellære ataksiene, mens de to andre gruppene omfattet cerebellære ataksier

ledsaget av andre symptomer og funn som oftalmoplegi, retinopati, demens og andre nevrologiske sykdommer.

Nyere klassifikasjon av sykdommene baserer seg på funn av genetiske loci og deler dem inn i ulike spinocerebellære ataksier (SCA). Man har per i dag klassifisert 25 ulike SCA (vedlegg 2). Initialt definerte man ut fra klinikk de ulike SCA inn i de tre ADCA-gruppene. Grunnet stor kompleksitet i fenotype, har man gått bort fra dette. SCA-terminologien brukes nå i mye større grad enn- og uavhengig av ADCA-terminologien.

I syv av de kjente SCA'ene skyldes sykdommen en ekspansjon av CAG-repetisjoner i de respektive genene. Ekspansjonen er ustabil over generasjoner og fører til en progressiv forlenging av repetisjonen. Sykdommen kommer til uttrykk når repetisjonen når en patologisk lengde. Dermed korrelerer i disse tilfellene lengden på CAG-repetisjonen inverst med debutalderen.

De fleste andre identifiserte SCA'ene skyldes punktmutasjoner i aktuelle gener.

Insidensen for de ulike SCA'ene varierer. Kjente SCA's gjenfinnes i 60-70% av familiene med ADCA der man har hatt

mulighet for genetisk testing (2002). Dette har man dog kun ved noen få sentre.^{6,9}

Autosomale recessive ataksier:

Friedreich's ataxia (FRDA) er den vanligste av de autosomale recessive ataksiene. Den ble beskrevet allerede i 1863 av Nicholaus Friedreich og karakterisert i detalj av Harding. FRDA har en insidens på 1/30 000 i hvite i Sentral-Europa og utgjør 30-40% av autosomale recessive ataksier blant hvite i samme område. I Afrika og Sør-Amerika finnes den så å si ikke. Insidensen i Norden er ukjent, men tilsynelatende betydelig lavere enn lenger sør i Europa.

Sykdommen skyldes en progressiv spinocerebellær degenerasjon med typisk debut før fylte 25 år. Klinisk ser man ataktisk gange, dysartri, ataksi i overekstremiteter, tap av distal sensibilitet, nedsatt vibrasjons- og posisjonssans og fravær av reflekser. Ofte inkluderer sykdomsbildet også hypertrofisk kardiomyopati, nedsatt glukosetoleranse eller diabetes mellitus, hørselstap eller optisk atrofi. Det involverte genet koder for proteinet frataxin som er involvert i mitokondriell jern-metabolisme. Ved mutasjon får man jern-opphopning og derfor påfølgende multiorgansykdom.

I sin undersøkelse fra Vest-Norge, fant Skre på 70-tallet en prevalens på 1/100 000. På denne tiden var Friedrich's ataxia en ren klinisk diagnose.^{6,7}

Ataxia teleangiectasia er en autosomal recessiv sykdom med insidens på 1:100000. Ataktisk gange er et prominent funn hos disse pasientene. Sykdommen har nevrologiske, dermatologiske og immunologiske komponenter. De færreste pasientene lever til fylte 30 år.⁷

Ataksi med vitamin E-mangel

Dette er en sjelden form for recessiv ataksi med Friedrich-lik fenotype. Den kan behandles med tilførsel av vitamin E, og det er derfor viktig å stille diagnosen tidlig.⁷

Recessiv ataksi med okulomotor apraxi

Her er beskrevet en form med tidlig debut og en med sen debut. Begge er svært sjeldne, men beskrives i økende frekvens i Europa.⁷

X-linkede ataksier:

Dette er svært sjeldne syndromer som debuterer tidlig med ataksi i ekstremiteter, dysartri samt i noen tilfeller demens, mental retardasjon og nedsatt hørsel.⁷

De sporadiske ataksiene:

Mange ataksier kan presentere uten familiehistorie. Dette kan skyldes ukjent

eller feil familieinformasjon. I slike tilfeller er det å sette riktig diagnose en utfordring. På samme måte har ikke alle ataktiske pasienter med familiehistorie nødvendigvis en arvelig form for ataksi. Ataksien kan eksempelvis skyldes et tilfelle av en alminnelig nevrologisk sykdom som multippel sklerose. Blant mange andre, er dette en av sykdommene som må ekskluderes før man evt ender opp med diagnosen sporadisk hereditær ataksi.⁶

MÅL OG HYPOTESER:

HSP og HA er meget sjeldne sykdommer med få eller ingen kommersielt tilgjengelige, bekreftende undersøkelser. I tillegg er diagnostiske kriterier som anamnese, progresjon og klinikk, dårlig kjent blant leger og derfor brukt forskjellig fra kliniker til kliniker.

Vi ønsket å identifisere pasienter med hereditær spastisk paraparese (HSP) eller hereditær cerebellær ataksi (HA) blant pasienter utredet ved Ullevål sykehus etter innføringen av ICD-10 i 1998. Vi ønsket derved å kunne å antyde prevalensen av disse sykdommene i Ullevåls region og sammenligne med tidligere studier.

Vi hadde følgende hypoteser:

1) Mange pasienter som har fått diagnosen HSP eller HA, har i realiteten andre sykdommer.

2) Det finnes pasienter med HSP eller HA som ennå ikke har fått riktig diagnose.

MATERIAL OG METODE:

Vi valgte ut diagnosekoder fra ICD-10 hvor vi mistenkte at det kunne skjule seg pasienter med HSP eller ataksi. Disse kodene var:

G11.0-9	(Hereditær ataksi-spastisk paraplegi)
G80.0-9	Cerebral parese)
G82.0-5	(Paraplegi og tetraplegi)
R26.0-8	(Gang- og koordinasjonsforstyrrelser)
R27.0-8	(Annen koordinasjonsforstyrrelse).

Vi gjennomgikk så samtlige journaler av pasienter født før 1987, som etter innføringen av ICD-10 har blitt kodet med en av disse diagnosene ved Ullevål sykehus. Vi inkluderte også journaler som i etterkant var merket med MORS.

Ved gjennomgang av journalene lette vi etter pasienter med usikker diagnostikk eller manglende utredning. Vi valgte altså

å stole på gitt diagnose der pasientene var skikkelig utredet og symptomer og klinikk var forenlig med denne. Hadde derimot en utredning endt opp uten sikker diagnose, eller hvis utredning manglet, kalte vi inn til videre undersøkelser forutsatt at det kliniske bildet eller familieanamnesen stemte overens med de kriteriene vi hadde satt.

Inklusjonskriterier for HSP:

Klinikk:

Spastisitet, hyperrefleksi, plantarinvasjon, progresjon.

Anamnestisk:

Familiehistorie med liknende nevrologiske plager i underekstremiteter.

De som hadde et klinisk bilde på HSP, men manglet sykdomshistorie i familien, kan være sporadiske tilfeller eller skyldes feil familieinformasjon. Disse ble derfor plassert i gruppen uavklarte pasienter.

Inklusjonskriterier for ataksi:

Klinikk:

Dysartri, ekstremitetsataksi, gangataksi, progresjon.

Anamnestisk:

Familiehistorie med ataksi.

Av samme årsak som for HSP fikk vi også her en gruppe med uavklarte pasienter.

Eksklusjonskriterier:

Noen pasienter fikk eller fant vi av ulike årsaker ikke journalen til. Disse ble ekskludert.

Etter journalgjennomgang stod vi med fire grupper pasienter:

1. Pasienter med bekreftet HSP eller ataksi etter kriteriene.
2. Pasienter som med sikkerhet ikke har HSP eller ataksi.
3. Pasienter som ikke kan avklares kun ved å se på journal. Disse ble innkalt til nærmere utredning.
4. Pasienter vi ikke fikk eller fant journal til. Disse ble ekskludert fra oppgaven.

Etter utredning av alle usikre pasienter, endte vi til slutt opp med tre grupper:

1. Pasienter med bekreftet HSP eller ataksi.
2. Pasienter som med sikkerhet kan avkreftes å ha HSP eller ataksi.
3. Pasienter som forblir uavklart grunnet manglende familiehistorie, uferdig utredning eller manglende mulighet til videre utredning, eks MORS.

I gjennomgangen av journaler, benyttet vi i første omgang datajournalene ved Ullevål sykehus. For et stort antall pasienter ga

dette nok informasjon. Der dette ikke var tilstrekkelig, bestilte vi papirjournaler fra de ulike arkivene. Kom vi heller ikke da til bunns, ble pasienten innkalt og reeksaminert.

Prevalensutregning

I følge administrasjonen ved Ullevål, dekker Nevrologisk avdeling ved UUS en populasjon på 830 000. I 2004 var 23.6% av Norges befolkning ikke fylt 18 år (SSB). Vi antok at omtrent det samme gjaldt i vår populasjon. Den totale populasjonen inkludert i vår oppgave, ble dermed 635 000. Dette tallet brukte vi ved utregning av våre relative prevalenser.

RESULTATER

De kodene fra ICD-10 som vi fant relevante å undersøke nærmere, var:

G11.0-9 (Hereditær ataksi)

G80.0-9 (Cerebral parese)

G82.0-5 (Paraplegi og tetraplegi)

R26.0-8 (Gang- og koordinasjonsforstyrrelser)

R27.0-8 (Annen koordinasjonsforstyrrelse).

Disse kodene var brukt 755 ganger etter innføringen av ICD-10 i 1998. 412 representerte spastiske parapareser, 343 var ataksidiagnoser (Fig. 1).

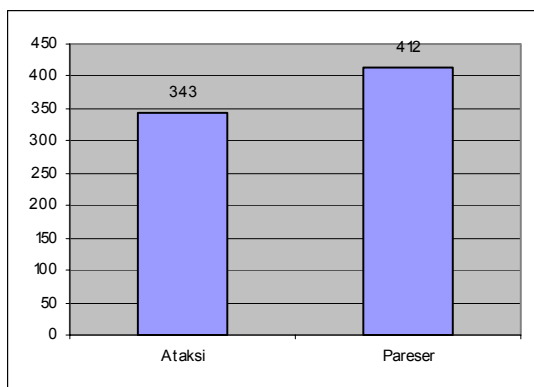


Fig. 1. Fordeling av ataksi og spastiske parapareser i inkluderte diagnosekoder

Noen pasienter hadde fått flere av de aktuelle kodene, så totalt antall vurderte journaler ble 719. 26 journaler med til sammen 27 koder fikk vi av ulike grunner ikke tak i. Disse ble ekskludert fra oppgaven. Dermed stod vi igjen med 693 journaler som vi gikk gjennom. Etter gjennomgang hadde vi avkreftet diagnosen HSP eller HA hos 652 pasienter. 21 pasienter forble uavklart grunnet manglende familiehistorie eller andre ekskluderende faktorer. (Fig. 2)

20 pasienter ble bekreftet å ha enten HSP (8) eller hereditær ataksi (12). Ingen ble funnet å ha begge koder for både ataksi og parapareser. Blant de bekreftede var det 11 menn og 9 kvinner.

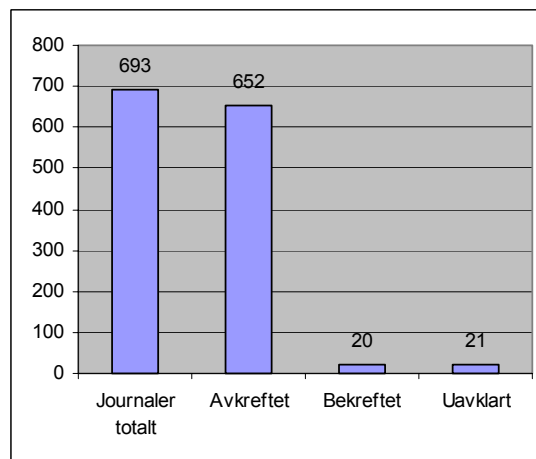


Fig. 2: Total fordeling av journaler

De 20 bekreftede pasientene hadde fått de aktuelle kodene til sammen 27 ganger: To pasienter hadde fått tre ulike diagnosekoder, tre pasienter hadde fått to ulike koder (vedlegg 3).

Diagnosekode	Antall pasienter
G11	14
G80	2
G82	6
R26	3
R27	2

Tabell 1: Fordeling av koder blant bekreftede pasienter

Av de 27 bekreftede diagnosene, var 24 satt som hoveddiagnose og kun 3 som bidiagnose. Hos en pasient var G11.0 satt som bidiagnose og både R26.0 og R27.0 som hoveddiagnose. Hva de andre to hadde som hoveddiagnose, fant vi ikke ut.

Av alle de 54 som hadde fått en G11-kode, altså en arvelig ataksi eller HSP, avkreftet vi 31 pasienter, 9 forble uavklarte grunnet usikker eller manglende familiehistorie, mens 14 ble bekreftet å ha fått korrekt diagnose.

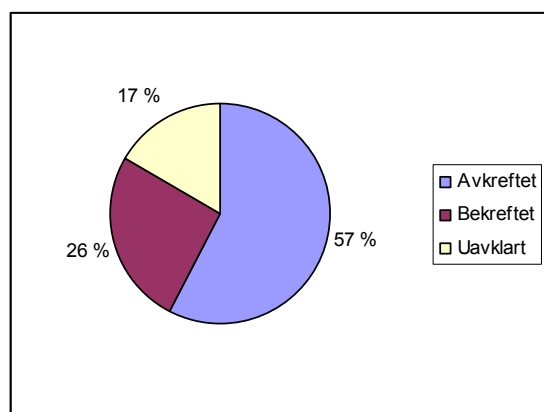


Fig. 3: Fordeling av pasienter med G11-kode

Av de 54 pasientene hadde 17 fått det som en bidiagnose. Av disse ble kun 2 bekreftet å faktisk ha en G11-diagnose.

De 31 feilkodede G11-pasientene hadde mange forskjellige egentlige årsaker til sin ataksi eller paraparese. Eksempler er alkoholisk ataksi, ALS og prolaps (vedlegg 4). To pasienter som hadde fått kodene G11.8 og G11.9, skulle egentlig hatt E11.8 og E11.9. Begge er koder for diabetes mellitus.

639 inkluderte pasienter hadde ikke en G11-kode i utgangspunktet. Blant disse fant vi 6 som med sikkerhet skulle hatt en G11-kode. De resterende 633 hadde altså ikke HSP eller HA. Om koden de hadde

fått var riktig, undersøkte vi dog ikke nærmere.

De 6 vi fant som burde hatt en G11-kode, hadde fått kodene G80.0, G82.0, G82.1 (2), R26.0 og R27.2 (vedlegg 5).

Blant de 20 bekreftede pasienter, hadde 14 en G11-kode. Blant de 21 uavklarte, hadde 9 en G11-kode.

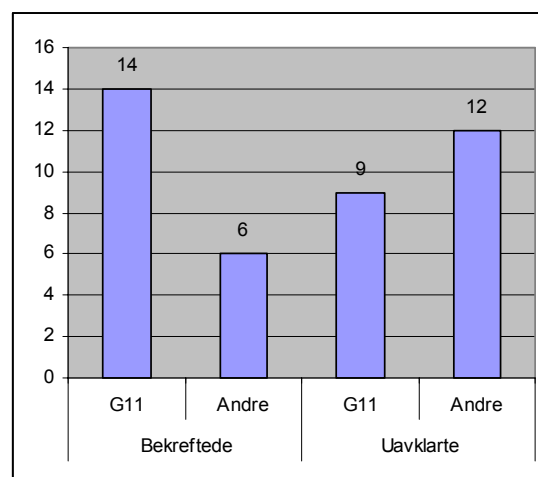


Fig 4: G11-koder blant bekreftede og uavklarte

Vi fant altså 8 pasienter med sikker HSP og 12 med sikker HA. Dette gir en prevalens på henholdsvis 1.26/100 000 (HSP) og 1.89/100 000 (HA). Av de uavklarte, hadde 3 en mulig HSP; de resterende 18 hadde en mulig HA. Inkluderer vi disse i utregningen, gir det en prevalens på henholdsvis 1.72/100 000 (HSP) og 4.72/100 000 (HA).

DISKUSJON

Hovedhensikten med studien, var å se om vi med vår metode kunne identifisere HSP og HA i materialet for så å indikere prevalensen for HSP og HA i nedslagsfeltet til Nevrologisk avdeling, UUS.

Prevalens:

Prevalens er antall kasus av en sykdom tilstede i en spesifikk populasjon på et gitt tidspunkt.¹⁰

Vi fant i vår studie en prevalens på 1.26/100 000 (HSP) og 1.89/100 000 (HA). Inkluderer vi de uavklarte pasientene, blir de samme prevalensene henholdsvis 1.72/100 000 og 4.72/100 000.

Når vi sammenholder det med resultater fra tidligere studier^{3,4,8}, bemerkes at prevalensen, især for HSP, er lavere enn hva vi kunne forvente.

Samtidig vet vi at prevalensen for disse lidelsene generelt varierer sterkt fra studie til studie. For HSP er vist en prevalens på alt mellom 1 og 10/100 000. Prevalensen er også forskjellig for recessive og dominante former av HSP og ataksi, noe vi ikke har tatt hensyn til i vår studie da dette i de fleste tilfeller var umulig å si noe om ut i fra journalene.

Mulige forklaringer på dette er:

- 1) Studier gjort i ulike land med ulikt befolkningsgrunnlag og ulike familiemønstre.
- 2) Inklusjonskriterier og metode kan variere fra studie til studie.
- 3) Kun få sentre har mulighet for genetisk testing. Altså dreier det seg om kliniske diagnoser i de aller fleste tilfellene, med alle forbehold dette innebærer med hensyn på diagnosen.

Til det siste punktet er å tillegge at fenotype som tidligere bemerket kan være lik for helt ulike genotyper. Man vil derfor ofte se at diagnoser endrer seg når kommersiell, genetisk testing blir tilgjengelig. Dette gjelder f.eks i Skre sine arbeider med Friedreich's ataksi fra 70-tallet. Den gang var Friedreich's ataksi en ren klinisk diagnose. I dag gir man denne diagnosen kun til de som har fått påvist mutasjon i genet som koder for frataxin.

Mulige forklaringer i vår studie:

- 1) Eksklusjon av barn fra materialet

Mange med HSP får diagnostisert dette som barn. Barn under 18 år er ikke inkludert i vår undersøkelse. Dette er en åpenbar feilkilde til vår HSP-prevalens. Spesielt recessivt arvelige tilstander begynner i barnealderen. Dette gjelder for både HSP og HA. Sammenliknet med

HSP, debuterer derimot de dominante ataksiene oftere i mer voksen alder. Dermed burde vi ved å utelate barn, prosentvis miste færre HA-pasienter enn HSP-pasienter.

2) Smalt tidsvindu

HSP har ofte en langsom progresjon og pasientene et funksjonsnivå som gjør at de ikke overhodet er i kontakt med lege eller sykehus for sin sykdom. Eventuell oppfølging skjer dessuten ofte gjennom det primære helsesystemet eller ved voksen-habilitering, altså utenfor sykehus.

Vår undersøkelse inkluderer kun de som har fått en av de utvalgte ICD10-kodene ved Ullevål siste 6 år. Dermed mister vi alle voksne med kjent HSP som ikke har vært innom UUS i denne perioden.

Mange pasienter med ataksi har nok, sammenliknet med de med HSP, større besvær med sin tilstand og hyppigere kontakt med sykehus. Et smalt tidsvindu vil dermed sannsynligvis være en mindre kilde til feil i vår prevalensutregning for HA enn for HSP.

3) Utvalg av koder

Kodene vi brukte for å identifisere mulige pasienter med HSP eller HA finnes

vedlagt. Kanskje kunne vi ha funnet noen flere pasienter ved å inkludere flere koder. En studie på HSP gjort av studenter i Bergen¹¹, inkluderte i tillegg til ICD10-kodene vi har brukt, også G04.1 Tropisk spastisk tetraplegi samt hele G81 Hemiplegi. Hadde vi gjort det samme, kunne vi kanskje funnet et fåtall flere pasienter. Med et så stort befolkningsgrunnlag, ville det dog neppe gitt et særlig merkbart utslag i våre prevalenser.

Hadde vi inkludert pasienter med ICD9-koder, ville vi fått et bredere tidsvindu. Det ville sannsynligvis gitt utslag, i hvert fall i prevalensen for HSP.

Kommentarer

I noen familier er man så klar over sine arvelige plager, at nye medlemmer som får gangproblemer man kjenner igjen, ikke sendes til lege for dette.

Samtidig har vi i vår studie inkludert pasientjournaler som senere er merket med MORS. Noen av disse gjenfinnes blant de bekreftede og uavklarte i våre resultater. Disse skulle strengt talt vært utelatt. Da ville prevalensene blitt enda lavere.

Koding:

ICD10-kodene under G11 er arvelige ataksier og parapareser, altså koder som først bør brukes dersom det er kjent at

andre slektninger har samme sykdom, eller ved påvisning gjennom genetiske undersøkelser.

Av våre resultater ser vi at over halvparten av pasientene som har blitt gitt en av disse kodene senere har fått konkludert andre ikke arvelige sykdommer. Eksempler er ALS, MS og alkoholisk nevropati (vedlegg 4).

Med andre ord får mange pasienter med sekundær ataksi og paraparese grunnet andre kjente nevrologiske sykdommer, en kode for den primære arvelige varianten av disse.

Mulige forklaringer:

1) Koden gitt under utredning

Det finnes ingen diagnosekoder for ”mulig hereditær sykdom, ennå ikke bekreftet”. Dette skaper problemer i det øyeblikk den hereditære varianten byr seg som en reell differensialdiagnose, enten fordi liknende rapporteres i familien, eller først og fremst når klinikken stemmer og andre etiologier ikke er åpenbare i øyeblikket. Da er hereditær sykdom absolutt en mulighet. Koden blir gitt - og blir stående selv om man senere finner at ataksien eller paraparesen har en helt annen etiologi.

2) Svikt i systemet

To pasienter som hadde fått henholdsvis diagnosene G11.8 og G11.9, skulle åpenbart hatt diagnosene E11.8 og E11.9. Begge er diagnoser for diabetes mellitus. Dette må skyldes utydelig diktering og dermed feil innskriving hos sekretærene.

3) ”Latmannskoding”

Pasienten er innlagt for noe annet enn de nevrologiske plagene, for eksempel en pneumoni. Man kan under behandlingen oppdage nevrologiske symptomer. Ved utskrivning gis da en passende bidiagnose, eksempelvis G11.2 Cerebellær ataksi med sen debut, uten å se i hovedoverskriften for G11 der det fremkommer at det dreier seg om den arvelige varianten.

En annen mulig forklaring for at koden for arvelig sykdom er brukt, er at pasienten, ved bemerkning av hans nevrologiske symptomer, forteller at dette er noe han har hatt lenge og som er et kjent problem i familien.

Vi fant at 31 av 54 pasienter med G11-koder hadde sikker ikke arvelig etiologi for sin ataksi eller paraparese og altså feil diagnose. Av disse 31 var det dog kun 12 av feilkodingene som kan forsvares som nevnt ovenfor ved at de var gitt som

bidiagnose. De resterende 19 stod alle som hoveddiagnoser. Det er altså ataksien eller paraparesen pasienten primært har vært inne til utredning for. Har man da senere konkludert med annen ikke arvelig etiologi til plagene, må det skyldes at koden, som tidligere nevnt, er gitt for tidlig i utredningen. Hvis det da ikke dreier seg om ren slurv fra de som har satt koden.

Vi har her å gjøre med svært sjeldne sykdommer uten mulighet for sikker påvisning gjennom laboratorie- eller andre objektive funn. Når det dog i nesten 60 % av tilfellene der man på et tidspunkt har gitt en kode for arvelig sykdom, senere er påvist andre årsaker til symptomene, kan vi umulig forklare dette kun med vanskelige diagnostiske forhold eller ubevisst forhold til kodens egentlige innhold. Mange av G11-kodene må vi regne med er satt av nevrologer som burde vite at det ikke dreier seg om symptomkoder. Da kan det ikke kalles noe annet enn ren feilkoding som vanskelig kan forsvares eller forklares på den ene eller andre måten.

Metode:

Med ovennevnte momenter i minne, må det diskuteres hvor god idé det er å lete etter sjeldne sykdommer via diagnosekoder i et sykehusmateriale. Ved konkrete, velkjente sykdommer som er enkle å diagnostisere med sikre prøver og som har

én opplagt kode man skal bruke, vil man måtte forvente å kunne finne de fleste affiserte pasientene under nettopp denne koden.

For ”våre sykdommer”, har vi påvist åpenbare mangler og heft ved å bruke denne metoden:

1) Tidkrevende og ineffektivt

Vi brukte mye tid på å gjennomgå de nærmere 700 journalene. Sannsynligvis burde vi til og med inkludert flere koder, noe som ville gjort arbeidet ennå mer tidkrevende.

Når vi i etterkant ser at vi blant 54 journaler kodet med G11 fant 14 av 20 bekreftede pasienter, mens vi blant de resterende 639 journalene kun fant 6, må gjennomgangen av disse kunne kalles ineffektiv.

Dette bekrefter likevel begge våre hypoteser: Nesten 60% av de som hadde fått en G11-diagnose skulle ikke hatt det, og 1% av alle gjennomgåtte journaler med andre koder, skulle egentlig hatt en G11-kode.

- 2) Mister pasienter som ikke har vært innom sykehuset

sammenliknet med andre prevalensstudier^{3,4}.

Vårt materiale inkluderte kun personer som var lagret i Ullevåls pasientarkiv. Da vi ser at det i pasientarkivet er en del som ennå ikke har fått riktig diagnose, må vi regne med at det også er mennesker som lever med sin HSP eller HA uten kontakt med sykehuset overhodet, i hvert fall ikke i løpet av vårt begrensede tidsvindu.

KONKLUSJON:

Målet med studien var å identifisere pasienter med hereditær spastisk paraparese (HSP) eller hereditær cerebellær ataksi (HA) blant pasienter utredet ved Ullevål sykehus etter innføringen av ICD-10 i 1998. Dette i et forsøk på å antyde prevalensen av disse sykdommene i Ullevåls region og sammenligne med tidligere studier.

Vi fant til sammen 20 pasienter med disse sykdommene, 8 med HSP og 12 med HA. Dette ga en prevalens på henholdsvis 1.26/100 000 og 1.89/100 000. I tillegg fant vi 21 pasienter som av ulike årsaker forble uavklarte, 3 med HSP og 18 med HA. Inkluderer vi disse, blir prevalensen 1.72/100 000 (HSP) og 4.72/100 000 (HA). Dette er, særlig for HSP, lave tall

Vi hadde to hypoteser:

- 1) Mange pasienter som har fått diagnosen HSP eller HA, har i realiteten andre sykdommer.
- 2) Det finnes pasienter med HSP eller HA som ennå ikke har fått riktig diagnose.

Gjennom studien fikk vi bekreftet begge disse. Nesten 60% av de som hadde fått en G11-kode, hadde ikke arvelige årsaker til sin ataksi eller paraparese. Dette bekrefter vår første hypotese. Blant 639 journaler med andre koder enn G11, fant vi 6 pasienter som skulle hatt en G11-kode. Selv om dette kun er 1% av gjennomgåtte journaler, er det 30% av det totale antall bekreftede. Dermed bekreftes vår andre hypotese.

Med andre ord hersker det stor usikkerhet - og kanskje også uenighet - rundt diagnostiske kriterier som klinikk og familieanamnese for disse sjeldne sykdommene. Dermed blir de brukt forskjellig - og feil - fra sted til sted og fra lege til lege. Dette gjør arbeidet med å finne disse pasientene svært vanskelig.

Dette viser at man ikke kan bruke kun pasienter som allerede har fått en G11-kode i utregning av prevalenser.

Vi inkluderte også flere andre koder hvor vi mistenkte at egentlige G11-pasienter kunne skjule seg. Dette ble bekreftet.

Likevel er heller ikke denne metoden holdbar for å gi en epidemiologisk prevalens. Grunner til dette er:

- 1) Stort antall journaler
- 2) Usikkerhet rundt utvalg av koder
- 3) Mye feilkoding
- 4) Smalt tidsvindu
- 5) Inkludering av senere avdøde pasienter

Per i dag er altså det å lete etter pasienter med HSP og HA med vår metode et tungvint arbeide som heller ikke vil kunne gi noen sikker epidemiologisk prevalens i et område.

Med mer alminnelige sykdommer er diagnostiske kriterier og diagnosekoder bedre kjent. De viktigste feilkildene i vår studie blir dermed mindre, og metoden med journalgjennomgang vil være bedre egnet i prevalensstudier.

Det er etablert enkle diagnostiske kriterier også for våre sykdommer. I fremtiden må

det derfor jobbes med å gjøre disse bedre kjent blant klinikere slik at pasienter med HSP og HA kan bli diagnostisert på et tidligere tidspunkt og ivaretas på en bedre måte.

Det ble i juni 04 opprettet en norsk organisasjon for pasienter med disse sykdommene. Dette må sies å være et skritt i riktig retning.

Vedlegg 1: Hereditær spastisk paraparese, genetisk klassifikasjon (Autosomal dominant AD, recessiv AR, X-bundet X-).

Navn	Locus/ Protein	Arv/form	Start (år)	Symptomer
SPG1	Xq28/ L1-CAM ¹	X- /kompleks	1-5	MASA ² , MR ³
SPG2	Xq21/ PLP1 ⁴	X-/kompleks(ren)	1-18	Hydrocephalus, allelisk med Pelizeus-Merzbacher
SPG3	14q11.2/ atlastin	AD/ren	2-50	Mild-moderat
SPG4	2p22-p21/ spastin	AD/ren eller kompleks	1-74	Kognitiv svikt
SPG5A	8p12-q13	AR/ren	1-20	
SPG6	15q11.1/ NIPA1	AD/ren	12-35	
SPG7	16q24.3/ paraplegin	AR/kompleks eller ren	8-42	Optisk atrofi, kortikal og cerebellar atrofi, bulbære symptomer, skoliose
SPG8	8q23-q24	AD/ren	20-40	Alvorlig
SPG9	10q23.3-q24.1	AD/kompleks	1-40	Katarakt, kortvokst, gastroøsofagal refluks, distal amyotrofi, motorisk nevropati
SPG10	12q13/ KIF5A ⁵	AD/ren	8-40	
SPG11	15q13-q15	AR/kompleks	6-30	MR ² , atrofi corpus callosum, nevropati, mental endring, kognitiv svikt, hvitsubstans lesjoner
SPG12	19q13	AD/ren	1-22	Alvorlig
SPG13	2q24-q34/ HSP60 ⁶	AD/ren	17-68	Alvorlig
SPG14	3q27-q28	AR/kompleks	30	Mild MR ² , distal motorisk nevropati
SPG15	14q22-q24	AR/kompleks	10-35	Kjellins syndrom, makula pigmentering, distal amyotrofi, cerebral atrofi, cerebellar ataksi
SPG16	Xq11.2	X-/ren	1-5	Alvorlig
SPG17	11q12-q14/ BSCL2	AR-AD/kompleks	8-40	Silvers syndrom, distal amyotrofi
SPG19	9q33-q34	AD/ren	36-55	Alvorlige blære forstyrrelser
SPG20	13q12.3/ spartin	AR/kompleks	1-10	Troyer's syndrom, distal amyotrofi
SPG21	15q22.31/ maspardin	AR/kompleks	1-30	Progressiv demens, cerebellare og ekstrapyramidale symptomer, atrofi corpus callosum
SPG23	1q24-q32	AR/complex	1	Alvorlig, pigment anomalier, mild MR ²
SPG24	13q14	AR/ren	1	Mild parese i under-eks
SPG25	6q23-q24.1	AR	30-46	Smerter, prolaps, spondylose
SAX1	12p13	AD/kompleks	10-20	Ataksi
ARSACS ⁷	13q12/ sacsin	AR/kompleks	1-70	Ataksi, retinopati, vermis atrofi, nevropati
IAHSP ⁸	2q33/ alsin	AR/kompleks	1-2	Tetraplegi, dysfagi, anartri

- ¹ Neural cell adhesion molecule L1 gene- ²Mental retardation, Aphasia, "Shuffling gait", "Adducted thumbs"- ³ Mental retardation- ⁴ Proteolipid protein gene- ⁵ Kinesin 5A gene - ⁶ Heat shock protein 60 – ⁷Spastic ataxia- Charlevoix Saguenay sykdom- ⁸Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis

Vedlegg 2: Hereditære ataksier, genetisk klassifikasjon. Ataksier med polyglutamin ekspansjoner er markert i kursiv skrift.

Navn	Locus/gen-Protein	Arv/form	Start (år)	Symptomer
SCA1	<i>6p23/ataxin1</i>	AD/kompleks	30-40	Oftalmoplegi, amyotrofi, pyramidale og ekstra-pyramidale tegn, mild kognitiv svikt
SCA2	<i>12q24.1/ataxin2</i>	AD/kompleks	20-40	Optisk atrofi, korea, dystoni, pyramidale tegn
SCA3	<i>14q21/ataxin3</i>	AD/kompleks	1-60	“Machado-Joseph”, pyramidale og ekstra-pyramidale tegn, demens, oftalmoplegi, bulging eyes
SCA4	16q22.1	AD/kompleks	30-50	Ekstra-pyramidale tegn, sensorisk nevropati
SCA5	11p11-q11	AD/ren/kompleks	20-50	Juvenil form med pyramidale og bulbære funn
SCA6	<i>19p13/CACNA1A¹</i>	AD/ren	20-65	Sensorisk nevropati
SCA7	<i>3p21.1-p12/ataxin7</i>	AD/kompleks	1-45	Netthinne/macula degenerasjon, blindhet. Pyramidale og ekstra-pyramidale tegn, olivopontocerebellar degenerasjon
SCA8	13q21/ataxin 8	AD/ren	18-65	Tremor, mild spastisitet og sensorisk nevropati
SCA9	Reserved			
SCA10	22q13/ataxin13	AD/kompleks	14-44	Kramper, demens
SCA11	14q14-q21.3	AD/ren	20-40	
SCA12	<i>5q31-q33/PPP2R2B²</i>	AD/kompleks	8-55	Parkinsonisme, tremor, demens
SCA13	19q13.3-q13.4	AD/kompleks	<10	Mild MR, pyramidale tegn
SCA14	19q13.4/PRKCG ³	AD/ren/kompleks	10-59	Lette ekstra-pyramidale og pyrmidale tegn, mulig nevropati, sakte progresjon
SCA15	?	AD/ren		
SCA16	8q22.1-q24.1	AD/ren	>20	Hodetremor
SCA17	<i>6q27/TATABP⁴</i>	AD/kompleks	19-45	Dystoni, bradykinesi, demens
SCA18	Reserved			
SCA19	1p21-q21	AD/kompleks		Postural tremor, kognitiv svikt
SCA20	Reserved			
SCA21	7p21.3-p15.1	AD/kompleks	6-30	Postural tremor, ekstrapyramidale tegn, kognitiv svikt
SCA22	1p21-q23	AD/ren	10-46	
SCA24	?	AR	30-40	Pyramidale symptomer, myoklonier, svekket leddsans, pes cavus
SCA25	2p15-p21	AD	2-39	Arefleksi med sens nevropati, vomiting, fatigue, skoliose
DRPLA	<i>12p13/DRPLA⁵</i>	AD/kompleks	10-70	Choreoathetose, demens, myoklonus, epilepsi
EA1 ⁶	12p13/KCNA1 ⁷	AD/kompleks	<10	Typisk hand stilling, legghypertrofi, myokimier
EA2	19p13/ CACNA1A ¹	AD/kompleks	<10	Myotoni, parestesier, nystagmus, tinnitus, muskelsvakhet
EA3	?	AD/kompleks	30-60	Tinnitus, diplopi, nyatagmus, oscilloskopi, kvalme, spastisitet
EA4	?	AD/kompleks	Alle	Hodepine, tinnitus, diplopi, kvalme, oppkast, myokimier
FA1 ⁸	9q13-q21/frataxin	AR/kompleks	1-60	Nevropati, multi organ sykdom
FA2 ⁸	9p23-p11	AR/kompleks		Nevropati, multi organ sykdom, kanskje lik AOA1?
AVED ⁹	8q13/αtocopherolTP ¹⁰	AR/kompleks	<20	Arefleski, nevropati, muskel svakhet, plantar inversjon
AT ¹¹	11q22-23/ATM ¹²	AR/kompleks	<3	Okulomotorisk apraxi, multi organ sykdom
AOA1 ¹³	9p13/aprataxin	AR/kompleks	1-6	Okulomotorisk apraxi, neuropati, choreoathetose, hypoalbumemi, hyperkolesterolemi
AOA2 ¹³	9q34/senataxin	AR/kompleks	10-25	Nystagmus, sensorisk nevropati, av og til okulomotorisk apraxi, øket α-føtoprotein-gammaglobulin- CK
SCAN1 ¹⁴	14q31/TDP1 ¹⁵	AR/kompleks	13-15	Axonal sensorimotor neuropathy, hypoalbumemi, hyperkolesterolemi

¹ Calcium ion channel gene- ²Protein phosphatase 2 gene (expansion in beta subunit) – ³Protein kinase C, gamma polypeptide gene encoding protein kinase C-gamma- ⁴TATAbox binding protein- ⁵Dentatorubral-pallidolysian atrophy- ⁶Episodic ataxia- ⁷Potassium channel gene- ⁸Friedreich ataxia 1 and 2- ⁹Ataxia with vitamin E deficiency- ¹⁰αtocopherol transfer protein- ¹¹Ataxia teleangiectasia- ¹²AT”mutated” – ¹³Ataxia-Oculomotor Apraxia 1 and 2- ¹⁴Spinocerebellar ataxia plus neuropathy 1- ¹⁵tyrosyl-DNA phosphodiester bond

Vedlegg 3: Tabell over de 20 individene i studien som fikk bekreftet en HSP eller HA

Initi.	Født	Kjønn	ICD-kode	Bi-/Hoved	Info
AKL	1936	Mann	G11.0 - R26.0 – R27.0	Bi	MORS; bekreftet ADCA med sen debut; dysartri, ataktisk gange
KA	1967	Kvinne	G11.1	Bi	Trunkal- og ekstr.ataksi debut 18 år; kognitiv svikt; økt tonus; nystagmus; cerebellær atrofi
ON	1948	Mann	G11.1	Hoved	Dysartri; ataksi; nystagmus; rullestolbundet; debut 20 år
BO	1952	Mann	G11.1 - G80.0 – G82.4	Hoved	Økt tonus; nedsatt kraft; plantar inversjon; nedsatt vibrasjonssans; hyperrefleksi
AS	1957	Mann	G11.2	Hoved	Økt tonus; trunkal-/ekstr.ataksi; hyperrefleksi; plantar inversjon; urgeinkontinens
SNH	1938	Mann	G11.4	Hoved	Økt tonus; hyperrefl.; nedsatt vibrasjonssans; plantar inv.; nedsatt kraft; inkontinens; tidl. debut
SAH	1961	Kvinne	G11.4	Hoved	Nedsatt kraft i underek; nystagmus; hyperrefleksi; nedsatt vibrasjonssans; spastisitet
TL	1968	Kvinne	G11.4	Hoved	Økt tonus; nedsatt tempo; hyperrefleksi; plantar inversjon
BS	1949	Kvinne	G11.4 - G82.2	Hoved	Økt tonus; hyperrefleksi; plantar inversjon; urgeinkontinens; debut 20-30 år
ALK	1982	Kvinne	G11.8	Hoved	Cerebellær ataksi; Joubert syndrom
DCC	1944	Mann	G11.8 - R26.0	Hoved	Trunkal-/gangataksi; dysartri; hypotoni; arefleksi; invertert plantar
KB	1972	Kvinne	G11.9	Hoved	Trunkal-/gangataksi; cerebellær atrofi; dysartri; arefleksi; red hørsel; mulig fam.hist
EKH	1961	Kvinne	G11.9	Hoved	Detrusorhyperaktivitet; ataksi
WAL	1921	Mann	G11.9	Hoved	Dominant ataksi
TO	1952	Mann	G80.0 - G82.4	Hoved	Økt tonus; nedsatt kraft; plantar inversjon; nedsatt vibrasjonssans; hyperrefleksi
ACA	1958	Mann	G82.0	Hoved	Nedsatt kraft og økt tonus i underek; hyperrefleksi; nedadvendt plantar
GF	1948	Mann	G82.1	Hoved	Økt tonus; hyperrefleksi; nedsatt vibrasjonssans; plantar inversjon; nedsatt kraft; sen debut
TJA	1931	Mann	G82.1	Hoved	Økt tonus; hyperrefleksi; plantar inversjon; nedsatt vibrasjonssans; debut 40 år
MSA	1944	Kvinne	R26.0	Hoved	Gangataksi; cerebellær atrofi; dominant ataksi
HMM	1971	Kvinne	R27.2	Hoved	Ustøhet; hyperrefleksi

Vedlegg 4: Tabell over pasientene i G11-listen

Init.	Født	Kjønn	ICD-kode	Hoved/Bi	Tentativ diagnose	Videre
AB	1946	Kvinne	G11.9	Bi	Alkoholisk ataksi?	ekskludert
ES	1918	Kvinne	G11.9	Bi	Alkoholisk ataksi?	ekskludert
VW	1934	Mann	G11.9	Bi	Alkoholisk ataksi?	ekskludert
GR	1940	Kvinne	G11.9	Hoved	Alkoholisk polyneuropati	ekskludert
IHJ	1923	Kvinne	G11.0	Hoved	ALS	ekskludert
JCO	1947	Mann	G11.4	Hoved	ALS; MORS	ekskludert
HJØ	1945	Mann	G11.4	Hoved	ALS; MORS	ekskludert
EVE	1925	Kvinne	G11.2	Hoved	Ataksi, ingen cerebellær atrofi	ekskludert
FS	1943	Mann	G11.1	Hoved	CMT	ekskludert
OJK	1935	Kvinne	G11.9	Hoved	Depresjon, med. parkinsonisme	ekskludert
SA	1946	Mann	G11.0	Bi	Depresjon, MSA; MORS	ekskludert
GBL	1926	Kvinne	G11.9	Bi	Depresjon, TIA?	ekskludert
AJ	1913	Kvinne	G11.8	Bi	E11.8 Ikke ins avh dia mell.	ekskludert
HEG	1912	Kvinne	G11.9	Bi	E11.9 Dia mell uten komplikasjoner	ekskludert
LLJ	1941	Mann	G11.9	Hoved	Ekstremitetssmerter	ekskludert
LB	1927	Kvinne	G11.9	Hoved	Epileptisk anfall?	ekskludert
DB	1955	Mann	G11.9 - R26.0	Hoved	Funksjonell lidelse, (Alkohol?; Prolaps)	ekskludert
TCR	1940	Mann	G11.9	Hoved	Kjent akromegali	ekskludert
RN	1929	Mann	G11.2	Bi	Lewy Body Disease?	ekskludert
HB	1944	Mann	G11.2	Hoved	Mb Bechterew, vask. Encefalopati	ekskludert
SSB	1985	Kvinne	G11.9	Hoved	Mikrocephali	ekskludert
LS	1970	Kvinne	G11.9	Bi	Mitokondriesykd., metabolsk sykd.	ekskludert
MB	1937	Kvinne	G11.2	Hoved	MS, hypertensjon, diabetes mell.	ekskludert
AH	1951	Kvinne	G11.2	Hoved	MS? Mitokondriesykdom?	ekskludert
SK	1939	Kvinne	G11.1	Hoved	Muskelsykdom fra barndom, dement, døv	ekskludert
IM	1925	Mann	G11.2	Hoved	Polyneuropati	ekskludert
AD	1918	Mann	G11.2	Hoved	Prolaps, motornevron?	ekskludert
IKJ	1967	Kvinne	G11.9	Hoved	Sannsynlig vaskulær etiologi	ekskludert
GMS	1907	Kvinne	G11.9	Bi	Sannsynlig vaskulær etiologi	ekskludert
MD	1940	Kvinne	G11.9	Bi	Sequele etter ulykke, B12-mangel	ekskludert
CH	1921	Mann	G11.2	Bi	Spinalstenose, cer. insult	ekskludert
ALK	1982	Kvinne	G11.8	Hoved	SE VEDLEGG 3	Inkluderes
EKH	1961	Kvinne	G11.9	Hoved		Inkluderes
WAL	1921	Mann	G11.9	Hoved		Inkluderes
ON	1948	Mann	G11.1	Hoved		Inkluderes
AKL	1936	Mann	G11.0 - R26.0 – R27.0	Bi		Inkluderes
SAH	1961	Kvinne	G11.4	Hoved		Inkluderes
KA	1967	Kvinne	G11.1	Bi		Inkluderes
KB	1972	Kvinne	G11.9	Hoved		Inkluderes
DCC	1944	Mann	G11.8 - R26.0	Hoved		Inkluderes
SNH	1938	Mann	G11.4	Hoved		Inkluderes
BS	1949	Kvinne	G11.4 - G82.2	Hoved		Inkluderes
BO	1952	Mann	G11.1 - G80.0 – G82.4	Hoved		Inkluderes
TL	1968	Kvinne	G11.4	Hoved		Inkluderes
AS	1957	Mann	G11.2	Hoved		Inkluderes
BHP	1945	Mann	G11.9	Bi	ADCA, sønn har det samme?; essensiell hodetremor	Uavklart
MB	1954	Kvinne	G11.8	Bi	Cøliaki; myoklonier; spastisitet; ataksi	Uavklart

Hereditær spastisk paraparese og ataksi ved Ullevål universitetssykehus

LL	1958	Kvinne	G11.2	Hoved	Dysfagi; dysartri; mild ataksi; minus fam.hist.	Uavklart
RP	1930	Kvinne	G11.1	Hoved	Gangataksi; plantar inv?	Uavklart
RB	1930	Kvinne	G11.2	Hoved	Mb Bechterew; ataksi; dystoni; død søster mulig det samme	Uavklart
MSJ	1930	Kvinne	G11.9	Bi	MORS; spinocerebellær degenerasjon; ataksi; dysartri	Uavklart
Kaa	1928	Mann	G11.1	Hoved	Polyneuropati; ekstremitetsataksi; cerebellær atrofi; minus famhist.	Uavklart
BLH	1951	Kvinne	G11.1	Hoved	Sikker ataksi; minus famhist.; neds. vibrasj.; ekstr.-/gangat.; deb. 20 år	Uavklart
AHO	1951	Kvinne	G11.9	Hoved	Tremor; ataksi; bror med gangproblemer	Uavklart

Vedlegg 5: Tabell over brukte ICD10-koder

G11 Arvelig ataksi (ataxia hereditaria)

- G11.0 Medfødt ikke-progressiv ataksi
- G11.1 Cerebellar ataksi med tidlige debut
- G11.2 Cerebellar ataksi med sen debut
- G11.3 Cerebellar ataksi med mangelfull DNA-reparasjon
- G11.4 Arvelig spastisk paraplegi
- G11.8 Annen spesifisert arvelig ataksi
- G11.9 Uspesifisert arvelig ataksi

G80 Infantil cerebral parese

- G80.0 Spastisk cerebral parese
- G80.1 Spastisk diplegi
- G80.2 Infantil hemiplegi
- G80.3 Dyskinetisk cerebral parese
- G80.4 Ataktisk cerebral parese
- G80.8 Annen spesifisert infantil cerebral parese
- G80.9 Uspesifisert infantil cerebral parese

G82 Paraplegi og tetraplegi

- G82.0 Slapp paraplegi
- G82.1 Spastisk paraplegi
- G82.2 Uspesifisert paraplegi
- G82.3 Slapp tetraplegi
- G82.4 Spastisk tetraplegi
- G82.5 Uspesifisert tetraplegi

R26 Unormal gange og bevegelighet

- R26.0 Ataktisk gange
- R26.1 Paretisk gange
- R26.2 Vanskeligheter med å gå, ikke klassifisert annet sted
- R26.8 Annen og uspesifisert unormal gange og bevegelighet

R27 Annen koordinasjonssvikt

- R27.0 Uspesifisert ataksi
- R27.8 Annen og uspesifisert koordinasjonssvikt

Referanser:

1. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: The pace quickens. *Annals of Neurology* 2002;6:669-672
2. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Clin N Am* 2002;20:711-726
3. Reid E. The hereditary spastic paraplegias. *J Neurol* 1999;246:995-1003
4. Refsum S, Skre H. Nosology, genetics, and epidemiology of hereditary ataxias, with particular reference to the epidemiology of these disorders in Western Norway. *Advances in Neurology* 1978;19:497-508
5. Durr A. Tallaksen CME, SPG4, the spastin type of hereditary spastic paraplegia. In: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2003. Available at <http://www.genetests.org>.
6. Rosa AL, Ashizawa T. Genetic Ataxia. *Neurol Clin N Am* 2002;20:727-757
7. Tallaksen CME, Skjeldal OH, Gjerstad L. Spinocerebellare Degenerasjoner. In: *Nevrologi og Nevrokirurgi*, red Gjerstad L, Skjeldal OH og Helseth E. 3 utgave 2003:423-430 Vett & Viten AS.
8. Skre H. Spino-cerebellar ataxia in Western Norway. *Clinical Genetics* 1974;6:265-288
9. Perlman SL. Spinocerebellar Degenerations: An Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:331-341
10. Thomas C L. *Taber's cyclopedic medical dictionary* 1997:1559
11. Åstrøm G, Bjørdal S og Bindoff L. Hereditær spastisk paraparese, kartlegging av forekomst og typer av HSP i Hordaland fylke.